



CASE REPORT

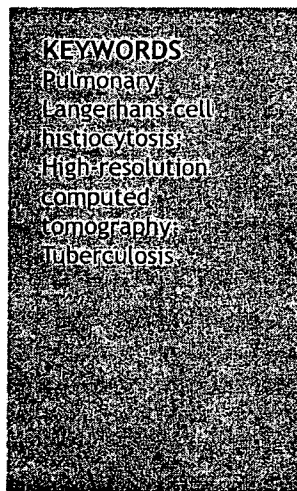
Incipient stage of pulmonary Langerhans-cell histiocytosis complicated with pulmonary tuberculosis was examined by high-resolution computed tomography

Toru Arai^a, Yoshikazu Inoue^{a,*}, Satoru Yamamoto^a, Masanori Akira^a, Hiroyo Uesugi^b, Seiji Hayashi^a, Mitsunori Sakatani^a

^aNational Hospital Organization, Kinki-chuo Chest Medical Center, 1180 Nagasone-cho, Sakai City, Osaka 591-8555, Japan

^bTondabayashi Hospital, Tondabayashi, 1-3-36 Koyo-dai, Tondabayashi City, Osaka 584-0082, Japan

Received 12 November 2004



Summary A 29-year-old man with a smoking history of 20 pack years was diagnosed with tuberculosis because *Mycobacterium tuberculosis* was detected in his gastric juice. His chest radiograph showed multiple nodular opacities on left upper lobe. He was treated with anti-tuberculosis drugs in our hospital. Six months after the therapy, he began to complain of dry cough and shortness of breath on exertion. Chest radiograph showed reticular opacities in both upper and middle lung fields. Multiple thick- and thin-walled bizarre-shaped cysts and ill-defined centrilobular opacities were seen mainly in upper and mid-lungs on high-resolution computed tomography (HRCT). He was diagnosed with pulmonary Langerhans-cell histiocytosis (PLCH) by transbronchial lung biopsy specimens from right upper lobe. HRCT findings before the treatment of tuberculosis were retrospectively examined. Several small thin-walled centrilobular cysts were scattered in the right upper and middle lung fields without apparent nodular lesions. We must consider the possibility of PLCH when these findings are detected on HRCT.

© 2005 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Pulmonary Langerhans-cell histiocytosis (PLCH), previously referred to as pulmonary histiocytosis X or eosinophilic granuloma, is a disease of unknown etiology and pathologically characterized by

*Corresponding author. Tel.: +81 72 252 3021.

E-mail address: giichi@kch.hosp.go.jp (Y. Inoue).

granulomas containing a large number of Langerhans cells localized in the lungs.¹ Although progression of the disease has been examined by high-resolution computed tomography (HRCT), the incipient stage of the disease is hard to examine because it insidiously progresses and patients with PLCH are asymptomatic up to 25%.¹ We could examine HRCT findings in a very early stage in this case.

Case report

A 29-year-old man with a smoking history of 20 pack years visited our hospital because of general fatigue. His chest radiograph showed multiple nodular opacities in the left upper lung field. By HRCT examination (Fig. 1a), large nodular lesions were surrounded with multiple small centrilobular nodules occurring in clusters and appearance of

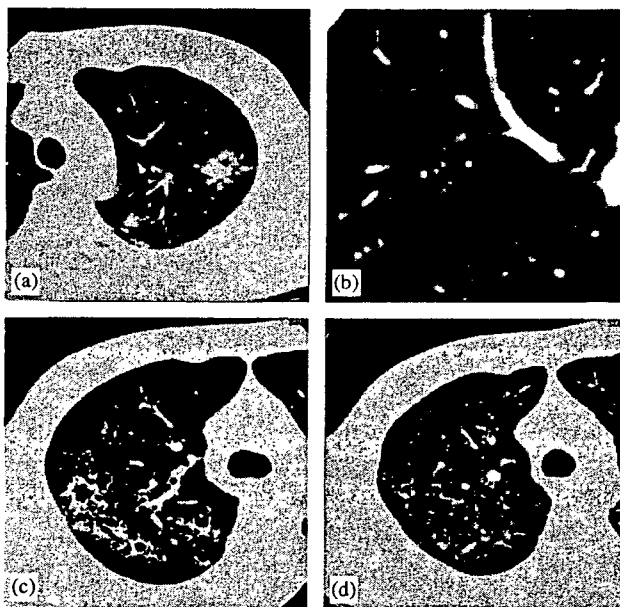


Figure 1 Radiological findings before treatment of tuberculosis (a and b) and after the onset of pulmonary Langerhans-cell histiocytosis (PLCH) (c and d). Before treatment of tuberculosis, high-resolution computed tomography (HRCT) of the left upper lobe showed large nodular lesions surrounded by multiple small centrilobular nodules occurring in clusters and appearance of tree-in-bud (a). Several small thin-walled centrilobular cysts were scattered in the right upper and middle lung field, although apparent nodular lesions suggesting PLCH were not detected (b). After the onset of PLCH, multiple thick- and thin-walled cysts and ill-defined centrilobular opacities were seen mainly in the upper and mid-lungs on HRCT (c). Thickness of the cysts was lessened and apparent centrilobular nodules decreased on HRCT after the cessation of smoking (d).

tree-in-bud. *Mycobacterium tuberculosis* was detected by culturing his gastric juice, and he was diagnosed with pulmonary tuberculosis. Administration of anti-tuberculosis drugs improved his general fatigue and nodular lesions on the chest radiograph decreased. Six month after the therapy, he began to complain of dry cough and shortness of breath on exertion. He visited our hospital again, because of the worsening of symptoms and occurrence of weight loss.

The chest radiograph on admission showed reticular opacities in both the upper and middle lung fields and the costophrenic angles were spared. Multiple thick- and thin-walled cysts and ill-defined centrilobular opacities were seen mainly in the upper and mid-lungs on HRCT (Fig. 1c). Some cysts showed bizarre shapes and branching appearance. The intervening lung parenchyma appears normal and without evidence of fibrosis or septal thickening. The well-defined nodular lesion supposed to be old tuberculosis was detected in the left upper lobe.

Cryptococcus antigen was not detected in his serum. Pathogenic organisms, including *Pneumocystis carinii*, or malignant cells were not detected in bronchoalveolar lavage (BAL) fluid performed in right B⁵. Transbronchial lung biopsy specimens from the right upper lobe showed bronchiolocentric nodular lesions, including proliferation of Langerhans cells with delicate and folded nuclei, and scattered eosinophils. He was diagnosed with PLCH.

HRCT findings before the treatment of tuberculosis were retrospectively examined. Although apparent nodular lesions suggesting PLCH were not detected, several small thin-walled centrilobular cysts were scattered in the right upper and middle lung field (Fig. 1b). These findings were suggested to arise from PLCH. We instructed him to abstain from smoking because PLCH is associated with smoking. Two months after that his shortness of breath and dry cough almost completely disappeared and thickness of the cysts was lessened and apparent centrilobular nodules decreased on HRCT (Fig. 1d).

Discussion

PLCH has been extensively investigated with HRCT.²⁻⁴ Cysts and nodules are present in 80% and 50-80% of patients, respectively,⁵ and the combination of nodules along with cysts predominantly in the upper and middle lung fields is a typical finding of PLCH.^{1,5} The early stage of PLCH is characterized by ill-defined nodules, smaller than 5 mm and

distributed in a centrilobular pattern. These nodules are supposed to change into cavitated nodules and thick- and thin-walled cysts progressively.^{1,5,6} Advanced diseases show substantial architectural distortion due to various-sized cysts with a few nodules. Thus, the HRCT findings of this case, in which small thin-walled cysts were present without nodular lesions in the upper lung fields, are not common for the incipient stage of PLCH.

The mechanism of cyst formation is explained by cavitation within a nodule resulting from granulomatous destruction, ball-valve effect in partially obstructed bronchioles by granuloma and traction bronchiectasis caused by interstitial fibrosis.⁵ Apparent nodules were not detected before the treatment of tuberculosis in this case. Serial sections of open lung biopsies from patients of PLCH demonstrated granulomatous lesions are bronchiolocentric distribution.⁷ Hence, we suppose that granulomas formed in the bronchiolar wall caused bronchiolectasis of the peripheral portion through the check-valve mechanism and this is the very early stage of PLCH.

Soler et al.⁸ reported that radiological findings examined by HRCT suggest histological activity of PLCH. He demonstrated that densities of nodular lesions and thin-walled cysts on HRCT are correlated with densities of granulomas and cavitary lesions on histological specimens, respectively. But granulomas were detected in 2 out of 6 cases without nodular lesions on HRCT. Thus, no evidence of nodular lesions on HRCT cannot exclude the presence of active granulomatous lesions. We might be able to find granulomas by transbronchial lung biopsy at the time of an initial CT scan.

The majority of patients with selective pulmonary involvement of PLCH are heavy smokers and numbers of Langerhans cells of BAL increased in smokers.⁹ Radiological predominance of PLCH lesions in the upper and mid-lung zones and pathological bronchiolocentric distribution of these⁷ are common to other diseases associated with smoking and inhaled particles. Smoking cessation sometimes improves radiological findings

and clinical symptoms of PLCH.¹⁰ Thus, smoking is supposed to be associated with the disease and the clinical course of our case is consistent with the hypothesis.

Early diagnosis is important because no current treatment modality other than cessation of smoking is present for PLCH. Small centrilobular thin-walled cysts without nodules may be the very early stage of PLCH. Thus, we must consider the possibility of PLCH and carefully follow radiological changes, when only cystic lesions are found in HRCT.

Reference

1. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, et al. Pulmonary Langerhans-cell histiocytosis. *N Engl J Med* 2000;342:1969-78.
2. Moore ADA, Godwin JD, Muller NL, et al. Pulmonary histiocytosis X: comparison of radiographic and CT findings. *Radiology* 1989;172:249-54.
3. Schonfeld N, Frank W, Wenig S, et al. Clinical and radiologic features, lung function and therapeutic results in histiocytosis X. *Respiration* 1993;60:38-44.
4. Kulweic EL, Lynch DA, Aguayo SM, et al. Imaging of pulmonary histiocytosis X. *Radiographics* 1992;12:515-26.
5. Sundar KM, Gossetin MV, Chung HL, et al. Pulmonary langerhans cell histiocytosis. Emerging concepts in pathology, radiology, and clinical evolution of disease. *Chest* 2003;123:1673-83.
6. Brauner MW, Grenier P, Mouelhi MM, et al. Pulmonary histiocytosis X: evaluation with high resolution CT. *Radiology* 1989;172:255-8.
7. Kambouchner M, Basset F, Marchal J, et al. Three-dimensional characterization of pathologic lesions in pulmonary langerhans cell histiocytosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1483-90.
8. Soler P, Bergeron A, Kambouchner M, et al. Tool to predict the histopathological activity of pulmonary langerhans cell histiocytosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:264-70.
9. Soler P, Moreau A, Basset F, et al. Cigarette smoking-induced changes in the number and differentiated state of pulmonary dendritic cells/Langerhans cells. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1112-7.
10. Von Essen S, West W, Sitorius M, et al. Complete resolution of roentgenographic changes in a patient with pulmonary histiocytosis X. *Chest* 1990;142:1216-8.

第80回総会シンポジウム

II. 非結核性抗酸菌症の治療

座長 ¹坂谷 光則 ²中島 由槻

キーワード：肺マック症，肺カンサシ症，ニューマクロライド剤，抗結核薬，外科手術

シンポジスト：

1. 肺非結核性抗酸菌 (MAC) 症に対する治療の現状 (内科面から)
小橋吉博 (川崎医科大学呼吸器内科)
2. 肺 MAC 症の治療—再排菌例の検討—
倉島篤行 (国立病院機構東京病院臨床研究部)
3. 肺カンサシ症の治療
鈴木克洋 (国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター)
4. 診療所における非結核性抗酸菌症の治療と管理
水谷清二 (水谷内科呼吸器科クリニック)
5. 非結核性抗酸菌症に対する外科的治療
菊池功次 (埼玉医科大学総合医療センター呼吸器外科)

指定発言：非結核性抗酸菌症に対する標準術式とは
白石裕治 (結核予防会複十字病院呼吸器外科)

非結核性抗酸菌症は，単一疾患ではない。ヒト型結核菌以外の多数の抗酸菌群のどれかが原因菌となつての，主として肺・気管支を侵す慢性呼吸器感染症の総称である。しかし，呼吸器疾患分野において，本症と類似の病態を有し，同様に完治し難い，緑膿菌を起炎菌とする多発性気管支拡張症を肺緑膿菌症と呼ぶことは稀であるが，これは，本症の原因菌が，主要伝染病のひとつである肺結核と同属であることによるのであろう。

このシンポジウムのテーマである本症の治療面では，患者発生数では本邦で第2位に位置するカンサシ症，および希少菌種の一つによるスルガイ症などは，肺結核治療同様の rifampicin (RFP)，isoniazid (INH)，ethambutol (EB) の3剤による内科的薬学療法で高率に排菌停止効

果が得られ，症例の予後も良好である。他方，発生例数第1位のマック症 (*M. avium*あるいは*M. intracellulare*による本症)は，主として米国における，HIV感染者での本症患者を対象とした各種化学療法の経験と知見から，ニューマクロライド系抗菌剤を主薬とし，抗結核薬を2～4剤加えた多剤併用療法が有用であることなど，近年における大きな進歩は見られるものの，その有効性は未だ十分に満足できる状況にはない。また，迅速発育菌群などの希少菌種を原因菌とする本症の薬物治療に関しては，症例数が少ないこともあって，世界的にも経験と知見が乏しい。

このような状況下において，本シンポジウムでは，まず小橋吉博氏に，所属の中国四国抗酸菌症研究会における最近の多数の症例を相手にしてのMAC症治療共同研究の成果をご報告いただいた。倉島篤行氏からは，多数のMAC症自験例での再排菌例の分析から現在の抗菌化学療法や治療ガイドラインの問題点，また再発か再感染かの問題についてもご報告とご議論いただいた。鈴木克洋氏には，内科的治療が最も有効性を発揮するとされているカンサシ症治療について，自験例での成績をもとに，現状を概説していただいた。水谷清二氏からは，多数の症例を診療している本症の専門家かつ市井の開業医師としてのお立場から，診療所における本症の治療と管理の問題をご提起いただいた。外科分野からはお二人にご発表いただき，まず菊池功次氏からは，大学病院での外科的治療自験例の分析から，本症の外科的治療の現状をご報告いただいた。白石裕治氏には指定発言として，同じく多数の本症肺切除例のご経験から，現状での外科手術の目的と標準術式をいかに考えるかについてご提言いただいた。

¹独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター，²結核予防会複十字病院，現・独立行政法人国立病院機構東京病院

連絡先：坂谷光則，独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター，〒591-8555 大阪府堺市長曾根町1180
(E-mail: sakatani@kch.hosp.go.jp)
(Received 11 Oct. 2005)

本症は、当然のことながら伝染病ではなく、菌種の如何にかかわらず結核予防法の対象疾患ではないことが明確にされており、また一方では、健康保険を使用して抗菌薬物を投与するための正式な病名として掲載されていないという、保険制度面で大きな問題を有する疾患である。

しかし、わが国での症例発生数は増加しており、知見は着実に蓄積されつつある。本シンポジウムにより、本症治療への臨床医の知識が増加し整理されて、わが国における本症診療が一層堅実なものとなり、さらなる進歩へ続く一里塚となることを望むものである。

1. 肺非結核性抗酸菌 (MAC) 症に対する治療の現状 (内科面から)

川崎医科大学呼吸器内科 小橋 吉博

目 的

肺非結核性抗酸菌症 (特に肺 *Mycobacterium avium* complex 症, 以下肺 MAC 症と略す) に対する治療ガイドラインは、1997年に American Thoracic Society (ATS)¹⁾、1998年に日本結核病学会が提唱しており²⁾、両者とも rifampicin (RFP), ethambutol (EB), clarithromycin (CAM) に streptomycin (SM) 等のアミノ配糖体による多剤併用療法を推奨している。私共は1998年以降、中国四国抗酸菌症研究会に属する施設において、肺 MAC 症に対して RFP, EB, CAM, SM による治療法を積極的に施行している。今回は、内科側の立場から最近の肺 MAC 症に対する治療成績ならびに今後の問題点に関して検討したので報告する。

対象と方法

対象は、1998年4月から2004年12月までに川崎医科大学呼吸器内科および中国四国抗酸菌症研究会に所属する施設において、ATSもしくは日本結核病学会の診断基準を満たした肺 MAC 症を抽出し、これらの症例に対してガイドラインに沿った治療を少なくとも12カ月以上施行できた146例とした。これらの症例に対して、背景因子、画像所見、微生物学的所見、治療成績、予後に関して、アンケート方式で記入してもらい、データの集計を行った。治療効果判定は菌陰性化率、再排菌の有無、自覚症状や画像診断を含めた臨床的改善度に重点をおいて、各施設の担当医による評価をもとに行った。

2群間における統計学的有意差検定は、student t-test を用いて行い、 $p < 0.05$ のみ有意差ありと判定した。

結 果

対象患者の年齢は44～83歳 (平均65.7歳)、性別は男性50例に対し、女性96例と女性に多くみられていた。喫煙者は61例 (42%)、多飲酒者は17例 (12%) であった。基礎疾患では呼吸器疾患が88例 (60%) にみられ、内訳では陳旧性肺結核が58例 (40%) と最も多くみられていた。一方、非呼吸器疾患は30例 (21%) にみられ、消化器疾患13例、内分泌疾患8例の順に多くみられていた。基礎疾患に対して、長期にわたり副腎皮質ステロイド薬が投与されていた症例は7例 (5%) あり、抗結核薬の前投与歴は30例 (21%) にみられていた。

菌陰性化率については、146例中88例 (60%) で菌陰性化が得られており、CAM 400 mg/日投与群と600 mg/日投与群の投与量別の比較では400 mg/日投与群が43% に対し、600 mg/日投与群が71% と600 mg/日投与群のほうが有意に優れていた。次に、再排菌率については88例中29例 (33%) において、菌陰性化後、再排菌がみられていた。CAM 投与量別の比較では、400 mg/日投与群が46% に対して、600 mg/日投与群は29% と400 mg/日投与群で有意に高い再排菌率を呈していた。臨床的改善度については Table 1 に示したように、対象患者全体で146例中51例 (35%) に改善がみられていたが、CAM 投与量別の比較では400 mg/日投与群が27% に対して、600 mg/日投与群は40% と有意差はなかったものの600 mg/日投与群で優れていた。一方、不変は54例 (37%)、

Table 1 Outcome for pulmonary MAC disease

	CAM 400 mg/day (n=60)	CAM 600 mg/day (n=83)	CAM 800 mg/day (n=3)	Total (n=146)
Improving	16 (26.7%)	33 (39.8%)	2 (66.7%)	51 (35.0%)
Unchanging	22 (36.7)	31 (37.3)	1 (33.3)	54 (37.0)
Worsening	20 (33.3)	17 (20.5)	0	37 (25.3)
Death	2 (3.3)	2 (2.4)	0	4 (2.7)

悪化は37例(25%)、死亡は4例(3%)と治療効果は不十分であった。

治療による副作用はTable 2に示したごとく、対象患者全体で146例中34例(23%)にみられ、内訳では肝機能障害9例、消化器症状6例、眩暈症5例の順に多くみられていた。投与量別の比較では600 mg/日投与群が25%であったのに対し、400 mg/日投与群は20%と600 mg/日投与群で高率であったものの、有意差は認めなかった。

原因菌別の治療成績(*Mycobacterium avium* 69例、*Mycobacterium intracellulare* 68例、MAC同定不能9例)では、菌陰性化率、再排菌率、臨床的改善度ともに菌種間で差は認められなかった。しかし、感染型(基礎疾患に呼吸器疾患を有しない一次感染型88例、呼吸器疾患を有する二次感染型58例)別の検討では、菌陰性化率が一次感染型68%に対し、二次感染型48%、臨床的改善度は一次感染型41%に対し、二次感染型26%といずれも一次感染型で有意差をもって優れた成績が得られていた。日本結核病学会病型分類に準じた病変の拡がり別による治療効果については、菌陰性化で1が73%に対し、3は29%、再排菌率で1が27%に対し、3は60%、臨床的改善度で1が47%に対し、3は12%といずれの項目も、病変の拡がりが少ないほど有意差をもって優れた治療成績が得られていた。

考 察

肺非結核性抗酸菌症(特に肺MAC症)に対する治療ガイドラインがATSおよび日本結核病学会によって提唱されて以降、1998年4月から肺MAC症に対し、RFP、EB、CAM、SMを用いた多剤併用療法を積極的に行ってきた¹⁾²⁾。しかしながら、現時点で146例の肺MAC症に対してガイドラインに沿った治療が少なくと

も12カ月以上行われているにもかかわらず、菌陰性化率は60%、再排菌率は33%、臨床的改善度は35%と不十分な治療成績である。AIDSを伴わない肺MAC症に対して、欧米の報告ではCAMを15~20 mg/kg/日投与する治療法で90%以上の菌陰性化が得られたという良好な成績を述べている³⁾。また、本邦においては田中らがアミノ配糖体でSMの代わりにkanamycin (KM)を用いて、CAMの投与量を10 mg/kg/日にした結果、72%の菌陰性化率が得られたと報告している⁴⁾。この違いは分離されたMAC菌株がCAMに対して耐性を有していた可能性、CAMの投与量が少なかった可能性、エントリーされた肺MAC症の重症度が治療開始時、より重度であった可能性などがあげられる。今回の検討は、多数の施設からのアンケート形式で行ったため、登録された全症例のMAC菌株にCAMの薬剤感受性試験を施行できなかったものの、施行しえた48例中38例(79%)は感受性を示しており、他の報告³⁾⁴⁾と差はみられなかった。また、エントリーされた肺MAC症の重症度は、欧米の報告には記載がないため、比較ができなかった。CAMの投与量に関しては、今回の検討でも400 mg/日投与群に比して、600 mg/日投与群が有意差をもって優れた除菌効果が得られており、副作用および臨床検査値異常に有意差がなかったことから、増量していくことは重要と思われる。しかしながら、現時点では、本邦では厚生労働省が肺MAC症に対して認めているCAM投与量の上限ははまだ400 mg/日とされている。

治療効果に影響を及ぼす因子として、原因菌、感染型、画像上における病変の拡がりに関して検討したところ、菌種間において差はみられなかったものの、感染型では一次感染型、病変の拡がりでは拡がりが少ないほど有意差をもって治療成績は良好であった。ここで大きな問題点となるのが肺MAC症の治療をいつ開始し、いつ終了

Table 2 Adverse reactions and laboratory abnormal findings

	CAM 400 mg/day (n=60)	CAM 600 mg/day (n=83)	CAM 800 mg/day (n=3)	Total (n=146)
Adverse reactions				
Appearance rate	12 (20.0%)	21 (25.3%)	1 (33.3%)	34 (23.3%)
Items				
	Liver dysfunction 4	Liver dysfunction 5	Eruption 2	Liver dysfunction 9
	Vertigo 3	Gastrointestinal symptom 5		Gastrointestinal symptom 6
	Fever 2	Visual disturbance 3		Vertigo 5
	Eruption 1	Vertigo 2		Visual disturbance 4
	Visual disturbance 1	Fever 2		Fever 4
	Gastrointestinal symptom 1	Eruption 2		Eruption + Gastrointestinal symptom 1
		Eruption + Gastrointestinal symptom 1		Fever + Liver dysfunction 1
		Fever + Liver dysfunction 1		

するかということである。ATSは菌陰性化が得られてから24カ月間治療した後、終了してよいと終了時点に関しては述べているものの、開始時点については未解決のままである。今回の検討では記載していないが、治療期間を少なくとも12カ月以上としたが、その後の経過観察で半数の症例が治療終了1年以内に再排菌もしくは再増悪をきたしていた。

治療効果判定法については過去の報告では治療前後のMAC菌株の除菌効果のみに限定していたが、今回の検討では治療前後の再排菌率、臨床的改善度も併せて評価した。臨床的改善度については各施設における複数の呼吸器内科専門医によって評価されているため、臨床症状および画像上の陰影の改善度の評価は主観的因子が含まれる可能性は否めない。最終的に、臨床的改善度(35%)は菌陰性化率(60%)に比して不良で相関関係はみられなかった。この理由として、菌陰性化と判定したものの、その後の治療期間中に臨床的改善が得られなかった可能性、対象患者から喀痰が喀出されなかった場合が16例(32%)あり、これらの症例を菌陰性化に含めたための2つの可能性があげられる。

結論として、今回のATSおよび日本結核病学会のガイドラインに準じたCAMを含む多剤併用療法の肺MAC症に対する治療成績は結核の治療成績に比較すると未だ不十分であった。欧米に比較すると、CAM投与量は50%にも達しておらず、今後、厚生労働省に肺MAC症へのCAM投与量を増量できるように臨床比較

試験で有用性の積み重ねをしていく必要がある。また、肺MAC症に対してどの時点で治療を開始していくかに関しても、今回の検討をとおして治療終了後経過観察中の高い再排菌率を考慮すると早期の限局性病変に対しては、年齢も考慮しながら可能な症例には手術を進める必要性もあげられる。いずれにしても、今後、肺MAC症に対する有用な新規抗菌薬の開発が望まれるところである。

研究協力者：中国四国抗酸菌症研究会（藤田次郎，塩出昌弘，阿部聖裕，西村一孝，竹山博泰，矢野修一，倉岡敏彦，大申文隆，松島敏春，岡三喜男）

文 献

- 1) American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156 (Suppl): S1-S25.
- 2) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会：非定型抗酸菌症の治療に関する見解—1998年。結核。1998; 73: 599-605.
- 3) Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE, et al.: Clarithromycin regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex: the first 50 patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153: 1766-1772.
- 4) Tanaka E, Kimoto T, Tsuyuguchi K, et al.: Effect of clarithromycin regimen for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 866-872.

2. 肺MAC症の治療—再排菌例の検討—

国立病院機構東京病院臨床研究部 倉島 篤行
呼吸器内科 長山 直弘

目 的

今日肺MAC症は、あらゆる国々でここ10年間で数倍の増加が認められている¹⁾。わが国においても肺MAC症罹患率は1980年代には人口10万対約2.0前後と推定されていたが、今日では人口10万対6.7、毎年約8000人の新患者が発生していると考えられている²⁾。罹患率の増加とともに、肺MAC症治療がきわめて困難なため、呼吸器臨床の場では診療継続症例が蓄積され慢性呼吸器疾患の中での本症の頻度をさらに高めている。

現在肺MAC症化学療法として最良のレジメンは、クラリスロマイシン(CAM)を軸としてRifamycin系、EB、Aminoglycosidを併用した多剤併用療法が、エビデンスではないが事実上の標準として国際的に認められ、わが

国の多くの臨床例報告でも承認されている定見と言える。従ってほぼ評価の定まったこのレジメン自体についてのさらなる言及は避け、ここでは、この多剤併用療法をいつまで行うのかという課題について考究する。

ATSガイドラインでは、肺MAC症化学療法の至適期間は確立されていないとし、専門家の見解に基づいて、CAMを含んだ多剤併用療法期間は菌陰性化後10ないし12カ月間が大多数の患者にとって妥当であろうと表明している³⁾。英国胸部学会(BTS)の治療ガイドラインでは肺MAC症の場合、RFP、EB、(INH)を24カ月間としている⁴⁾。わが国のガイドラインでは、化学療法期間は菌陰性化後9ないし12カ月間を推奨している⁵⁾。

結核化学療法のように相対的に抗菌活性が強い場合は個々の症例の差を越えて一律標準的なレジメンが可能で

あるが、肺 MAC 症のように現有薬剤の抗菌活性が相対的に弱い場合は、個別症例の差を視野に入れた菌陰性化後何カ月という決め方は妥当である。しかし、ATS やわが国のガイドライン中の、「菌陰性化後 9 ないし 12 カ月間」自体はエビデンスではなく、妥当な期間かどうか不明である。至適化学療法期間が決まっていないのは、どのくらい化学療法をすれば再発病を抑制できるかが未定であるからである。

以上の問題意識から、われわれは肺 MAC 症化学療法後の再排菌例を検討した。

対象と方法

ここでの再排菌は、化学療法開始後、6 カ月間以上の菌陰性期間後、2 回以上連続して培養陽性を認める場合と定義した。1988 年以降、国立病院機構東京病院を受診した肺 MAC 症患者 4247 例中、2 年間以上排菌経過を追跡できる 1170 例を対象とした。この中で化学療法開始後、6 カ月間以上の菌陰性期間後、2 回以上連続して培養陽性を認めた例は 71 例 (6.1%) に認められた。

結 果

全薬剤一斉中止あるいは終了後再排菌をきたした例は 46 例 (64.8%) で、再排菌時期は平均 611 日後であり、この時の直前化学療法期間は 849 日間、平均菌陰性期間は 854 日間であった。一部薬剤中止あるいは減量後に起きた再排菌例は 17 例 (23.9%) で、平均 448 日後、この時の直前化学療法期間は 601 日間であり、平均菌陰性期間は 535 日間であった。この他に 8 例 (11.3%) が化学療法継続中にもかかわらず再排菌が見られ、平均菌陰性期間は 587 日間であった (Table 1)。

以上の検討からは、肺 MAC 症化学療法において、一度菌陰性化が達成されてからの再排菌は、全薬剤一斉中止または終了例に頻度が高いことが示唆された。

頻度が多いことと条件の斉一性が高いことから以後の検討は全薬剤一斉中止群において行った。全薬剤一斉中止群で、直前化学療法期間と再排菌までの期間の相関係数は $R = -0.15$ で、なんらかの相関関係は観察されなかった (Fig. 1)。

全薬剤一斉中止群で再排菌までの日数を期間順に並び替えた 46 例を中央値の両側 23 例ずつ A 群、B 群に分割し (Fig. 2)、以下の性別 (t 検定)、年齢分布 (t 検定)、中止前薬剤数 (t 検定)、中止時空洞の有無 (χ^2 検定)、中止時病巣の拡がり (結核病学会分類の拡がりを用い、 χ^2 検定) について A 群と B 群での等質性の検定を行った。すべての項目において A 群と B 群の間に有意差は見られなかった。ただし中止時空洞の有無についての χ^2 検定 p 値は 0.07 であった (Table 2)。

次に、46 例の再排菌までの日数の度数分布を表示すると Fig. 3 のようになる。この度数分布は、左端に偏った分布であり、適合度検定を行うと正規分布や指数分布とは一致せず weibull 分布に最も一致したパターンであった (Cramer-von Meises の W 検定で $P = 0.2500$ 、この場合帰無仮説を weibull 分布としている)。

考 察

肺 MAC 症化学療法経過中、投与薬剤の一斉中止あるいは終了後、数カ月して肺病変の悪化とともに喀痰中に連続して再排菌、つまり再発病をきたすことをしばしば経験する。RFP が導入される以前の結核症化学療法では、化学療法期間が長いほど再発率は低下した⁶⁾。ま

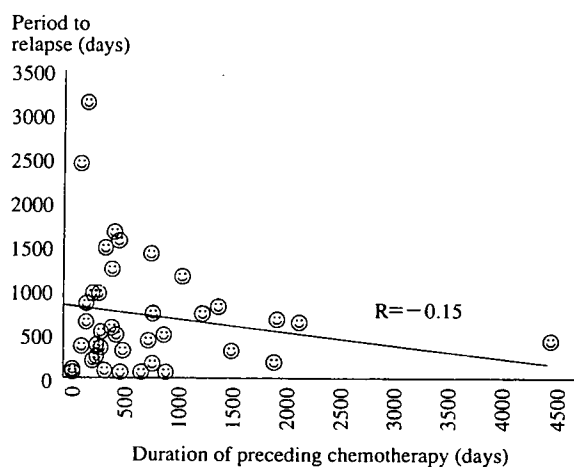


Fig. 1 Correlation the period to relapse with the duration of preceding chemotherapy

Table 1 Mean days of preceding chemotherapy period and period to relapse by three groups

Cases	Preceding chemotherapy period (mean days)	Period to relapse after discontinuation or reducing chemotherapy (mean days)
Continuous chemotherapy group	8 (11.3%)	
Reducing chemotherapy group	17 (23.9)	601
Discontinuation chemotherapy group	46 (64.8)	849
Total	71	782
		567

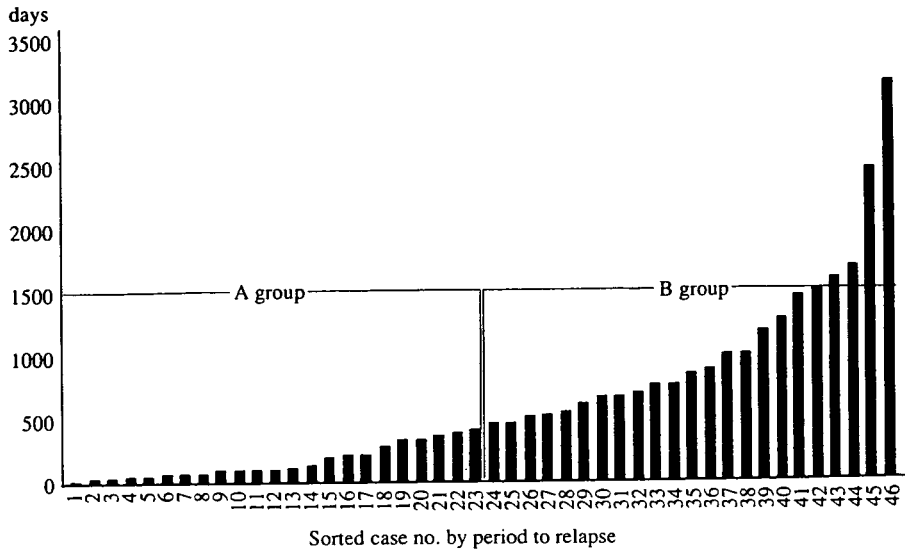


Fig. 2 Graphic expression of the period to relapse and group dividing

Table 2 Test by A group and B group about 6 parameters revealed no significant differences.

	A group	B group	p value
Sex (f/m)	16/7	16/7	p=1.00
Age	62.1±2.2	63.5±2.2	p=0.65
Drugs of combination chemotherapy	3.39±0.15	3.0±0.15	p=0.08
Regimen including CAM/without CAM	6/17	5/18	p=0.72
Presence of cavity (+/-)	13/10	7/18	p=0.07
Extent of lesion (Mini./Moderate/Far advanced)	6/15/2	7/14/2	p=0.945

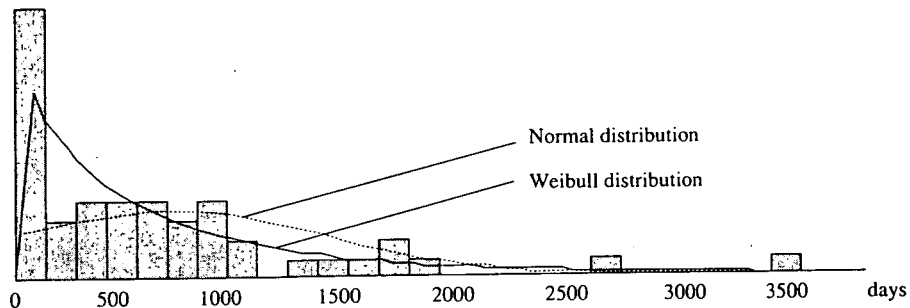


Fig. 3 Frequency distribution curve of the period to relapse is best fitted with Weibull distribution.

た近年結核の標準治療実施の際、空洞の有無などの再発病リスクの評価とそれに基づく化学療法期間の延長が強調されている⁷⁾。結核症と肺 MAC 症では疾患経過中の再排菌自体の持つ意味はかなり異なる。結核症では再排菌は即再発病であり、また感受性結核治療では稀な現象であり、何回も繰り返すことではない。肺 MAC 症では菌陰性化そのものが結核症より少なく、再排菌（本研究で用いた定義を満たさないような短期間の陰性化後の再排菌も含め）は頻繁に生じ、再排菌率は観察期間の長短により全く異なってくる。従ってわれわれは肺 MAC 症

での再排菌率ではなく、十分と思われる化学療法を行った肺 MAC 症での再排菌が、いつ、何と関連して起きるのかを検討した。

今回の肺 MAC 症 46 例での直前化学療法期間と薬剤中止後再排菌までの期間の相関は全くなく、すなわち長く化学療法を行えば再排菌時期は遅延するという事はなかった。

またわれわれは肺 MAC 症化学療法でのリスクファクターと考えられる空洞の有無等の項目について再排菌までの期間の長短で 2 群に分け、両群間に有意差があるか

検討した。検討した範囲で2群間に有意差はなく、つまり直前化学療法期間の長さ、直前化学療法の併用薬剤数、中止時の病巣の拡がり、中止時の空洞の存在などは、いずれも再排菌までの期間に統計学的に有意な影響は与えていなかった。ただし空洞の存在でのp値は0.07で再排菌時期が早い傾向が見られた。

再排菌時期を期間区分別頻度で見た場合、そのパターンはweibull分布に最も近似したものであった。Weibull分布はスウェーデンの技術者W. Weibullが1939年に提唱した関数で金属鎖の寿命の予測として登場したが、機械類一般の稼働率を表す関数として普及し、現在人の寿命解析などにも用いられる。一般式は $F(x) = 1 - \exp(-(x^m)/\alpha)$ と定義されるが(mは形状母数、 α は尺度母数)、これらはポアソン過程(試行回数Nが非常に大きく確率Pがかなり低い、流星の時間あたり頻度、流行らない窓口に来る客の頻度など全くランダムに起きる事象の系列)で生成される分布を表現するとされ、最初の頃故障率が高く(初期故障)、やがて故障率の低い安定期(偶発故障)に入っていく状態などの解析に使われている。

本例では $m=0.9094$ 、 $\alpha=583.9958$ であり、わずかの初期故障成分があるが、主たる内容は偶発的すなわちランダムなものと解釈される。肺MAC症の再排菌が各種のパラメーターに無関係にランダムに起きているとすると、一つの要因として考慮されるのは、近年注目されている環境からの外来性再感染である⁸⁾。

結核菌とは異なり*M. avium*は通常環境中にかなり多量に存在する菌であり、特定の易感染宿主に繰り返し感染、発病をきたしている可能性は十分に考えられる。肺MAC症の場合、再排菌までの期間は、ごく初期には空洞などの存在により十分に根絶されなかった菌からの再燃がやや影響するが、全体には環境からの外来性再感染が主を占めるのではないかと推定される。

結 論

1. 肺MAC症化学療法1170例中6カ月以上菌陰性化後再排菌例は71例、6.1%に見られた。

3. 肺カンサシ症の治療

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター、内科

鈴木 克洋, 吉田志緒美, 露口 一成, 源 誠二郎,
井上 義一, 林 清二, 岡田 全司, 坂谷 光則

はじめに

肺*M. kansasii*(カンサシ)症は、わが国の肺非結核性

2. 再排菌例の64.8%が全薬剤一斉中止例であった。
3. 全薬剤一斉中止例中、再排菌が早期に起きる群と長期間後起きる群につき、各種パラメーターで検討したが、2群間に有意差は見られなかった。
4. 再排菌期間の度数分布はweibull分布に近似した。
5. 再排菌は化学療法内容や期間、重症度、病型とは無関係にランダムに起きている可能性が示唆された。
6. 肺MAC症化学療法の至適治療期間を検討するうえで菌陰性化期間をエンドポイントとするのは妥当でない可能性がある。

なおこれらのデータ解析は統計ソフトJMP(株式会社SAS Institute Japan)によった。

文 献

- 1) Marras TK, Daley CL: Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria. Clin Chest Med. 2002; 23: 553-567.
- 2) 坂谷光則, 倉島篤行, 佐藤滋樹, 他: 非結核性抗酸菌症の診断と治療. 呼吸. 2005; 24: 110-111.
- 3) American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of disease caused by non-tuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156: S1-S25.
- 4) Subcommittee of the Joint Tuberculous Committee of the British Thoracic Society: Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculous Committee guidelines 1999. Thorax. 2000; 55: 210-218.
- 5) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会: 非定型抗酸菌症の治療に関する見解—1998年. 結核. 1998; 73: 599-605.
- 6) 岩井和郎編: 結核病学. 結核予防会, 東京, 1985, 239-241.
- 7) American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. MMWR. 2003; 52: 39-41.
- 8) Wallace RJ J, Zhang Y, Brown BA, et al.: Polyclonal *Mycobacterium avium* complex infections in patients with nodular bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 158: 1235-1244.

抗酸菌症の第2位の頻度を占める重要疾患である¹⁾²⁾。近年非結核性抗酸菌症の相対的かつ絶対的増加が内外で報告されている。しかし肺カンサシ症は1990年代後半

以降わが国での発生頻度は横ばいで、MAC症の引き続く増加によってその相対的地位の低下が報告されている³⁾。当院は全国的に見て、肺カンサシ症例が最も多い病院の一つであり、90年代後半以降年間60例以上を経験してきた。当院でのデータを中心に、肺カンサシ症の臨床像と治療につき概観したい。

方 法

2001年から2004年まで、当院に入院した肺カンサシ症のうちデータが把握できた190例を対象とした。また結核や肺MAC症との比較は、2003年の66例を用いた。当院の抗酸菌症データベースより年齢、性別、喫煙歴、基礎・合併疾患、治療薬、排菌陰性化までの日数、入院中死亡率等を検討した。

結 果

2003年に入院した抗酸菌症938例の26%が非結核性抗酸菌症であり、そのなかの27% (66例) が肺カンサシ症であった。男性が73%、女性が27%、喫煙者が69%、非喫煙者が31%を占めた。年齢は20代から90代まで、中間値は58歳で、結核の61歳、MAC症の72歳より若い傾向であった。2001年から2004年の190例の基礎疾患と合併症を検討した。特になしが44例、消化性潰瘍が34例、陳旧性肺結核が25例、慢性肝障害が24例であり、糖尿病は16例 (8.4%) であった (図1)。ちなみに2003年に肺結核で入院した638症例の糖尿病合併率は15%である。

治療薬剤が判明した155例の内訳は、INH+RFP+EBまたは類似処方が84例、CAM+RFP+EBまたはその類似処方が39例、levofloxacin (LVFX) +その他の抗菌薬が22例であり、CAMやLVFXを含む治療が41%を占めていた (図2)。排菌陰性化までの期間は、どの治療群でも30日前後とほぼ同等であった。190例中69例 (36.3%) で何らかの副作用が生じ、皮疹、発熱、肝障害、視力障害等が多かった (図3)。1997年から2004年までに当院で検出し薬剤感受性検査が行われた567カンサシ株中、RFP耐性は4株 (0.71%) にすぎなかった。190例の入院中死亡はわずか1例 (0.53%) であり、当院での結核入院中死亡率の平均6.3%より大幅に少なかった。

考 案

従来日本での肺カンサシ症は肺非結核性抗酸菌症の15~20%を占めると報告されてきたが¹⁾²⁾、1990年以降その発生は横ばいで、MAC症の急速な増加により相対的地位は低下傾向である。実際2001年の非定型抗酸菌症研究協議会の全国調査では8.1%まで低下している³⁾。以前より肺カンサシ症の発生には地域格差が大き

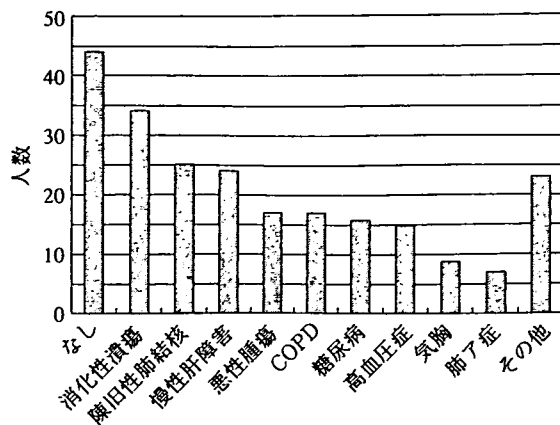


図1 肺カンサシ症の基礎疾患・合併症

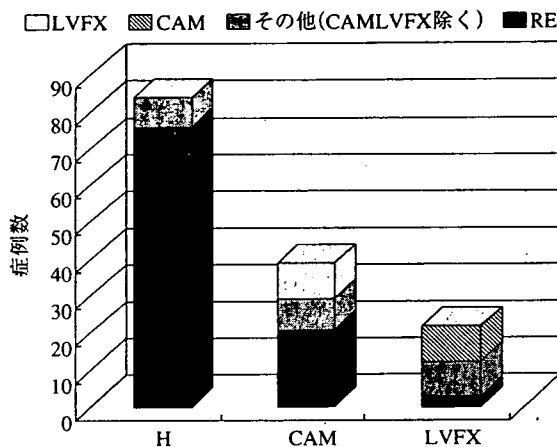


図2 肺カンサシ症の治療薬剤 (2001~2004)

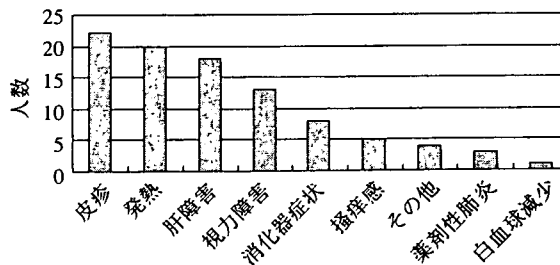


図3 肺カンサシ症治療中の薬剤副作用

いことが知られている。70年代までは東京近郊のみで発生し、80年代になり近畿以西にも広がり、90年代以降は全国的な発生が報告されている⁴⁾⁵⁾。しかし現在でも、東京、大阪近郊での発生が多い疾患である。当院は肺カンサシ症を年間60例以上経験する本邦でも随一の施設である。製鉄業を含む堺臨海工業地帯を背景とする地域環境がその一因であると推定される。

肺カンサシ症は40代以後の喫煙男性に圧倒的に多く、男女比は10:1と記載されている報告が多い⁴⁾⁵⁾。しかし

当院での最近の症例を検討すると、男女比は約7:3であり、若年の非喫煙女性や高齢の女性での発症も決して珍しくなくなっている。基礎疾患や合併症として従来、陳旧性肺結核、塵肺、COPD等が代表的であったが⁵⁾、今回の検討では消化性潰瘍や慢性肝障害の合併も多かった。

カンサシは非結核性抗酸菌の中では毒性が強く、混入が少なく、無治療では悪化する例が多いので、細菌学的診断基準が緩くかつ診断した例は治療するのが原則である¹⁾⁶⁾⁷⁾。唯一化学療法で治せる非結核性抗酸菌症であると言っても過言ではなく、通常INH+RFP+EBを12~18カ月投与すれば、ほとんどの症例が再発なく改善すると言われている。一般に結核菌用の薬剤感受性検査を非結核性抗酸菌に応用しても臨床的には無益であると考えられているが、カンサシのRFP感受性だけは例外となっている。まれに存在するRFP耐性菌の場合、治療にはアミノグリコシド、CAM、ニューキノロン等も加えて治療する。ただし当院で1997~2004年に検出したカンサシ567株中RFP耐性であったのはわずか4株にすぎない。今回の検討では、CAMやLVFXを使用している例が41%存在した。その理由の大部分は、RFP耐性ではなく各種副作用のためINH+RFP+EBという標準的な治療ができないことであった。

CAMやニューキノロンのカンサシに対する試験管内での有効性はしばしば報告されているが、臨床データは乏しい。GriffithらはCAM+RFP+EBの間欠投与を18

人の肺カンサシ症例に実施し、平均13カ月間の治療が完了した14例では、平均1カ月で排菌停止し、平均48カ月の観察期間中1例の再発もないと報告している⁸⁾。今回の検討も含め、両薬剤の臨床効果は十分期待できるものと推測される。

文 献

- 1) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会：非定型抗酸菌症の治療に関する見解—1998年。結核。1998；73：599-605。
- 2) 坂谷光則：非定型抗酸菌症の疫学と臨床。結核。1999；74：377-384。
- 3) 佐藤滋樹，坂谷光則，倉島篤行，他：肺非結核性抗酸菌症の診断と治療。呼吸。2005；24：106-117。
- 4) Tsukamura M, Kita N, Shimoide H, et al.: Studies on the epidemiology of nontuberculous mycobacteriosis in Japan. Am Rev Respir Dis. 1988；137：1280-1284。
- 5) 水谷清二：特に *M. kansasii* 症について。化学療法の領域。1999；15：728-732。
- 6) American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of disease caused by non-tuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med. 1997；156：S1-S25。
- 7) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会：肺非結核性抗酸菌症診断に関する見解—2003年。結核。2003；78：569-572。
- 8) Griffith DE, et al.: Thrice weekly clarithromycin-containing regimen for treatment of *Mycobacterium kansasii* lung disease: results of a preliminary study. CID. 2003；37：1178-1182。

4. 診療所における非結核性抗酸菌症の治療と管理

水谷内科呼吸器科クリニック 水谷 清二

1. はじめに

かつて非結核性抗酸菌症 (NTM 症) は抗酸菌塗抹または培養が陽性であるがために結核専門施設に患者が集中し、一般病院の呼吸器外来でさえ稀な疾患であった。しかし診断技術の進歩を背景に本症に関する理解が広がり、昨今では一般呼吸器外来ではよく知られた疾患の一つになっている。ヒトへの感染が否定的である本症であれば、今後は地域の中での診療需要が拡大するものと思われ診療所でも受け入れ態勢の確立が求められる。本稿では診療所における本症の治療と管理の問題を提起してみたい。

2. NTM 症患者と結核患者の混合収容

過去の NTM 症患者の多くは結核感染後の治療薬での

局所免疫低下を基礎に発病していた (結核後遺症型)。このため結核菌に対する細胞性免疫が維持されており、このタイプの NTM 症患者が結核病棟に混合収容されても、結核院内感染が問題となることは稀であった。結核治療歴はなくとも老人は結核既感染者が多かった事実も混合収容を可能にしていた。しかし、昨今 NTM 症患者の発症年齢が低下しつつあり、本症患者を単に抗酸菌陽性を根拠として結核病棟に混合収容した場合での結核院内感染の発生につき懸念が生じている。NTM 症感染が同時に結核感染に対しても免疫付与すればよいのであるが、十分とするデータはない。従って、現在の取り扱いには、NTM 症と判明すれば一般病棟に入院とし、菌種不明の場合、結核病棟に入院させるか否かは臨床症状や核酸増幅法の結果次第とするのが現実的である。すなわち、早期菌種同定こそ重要である。

3. 診療所における本症診療機会の増加

患者は何らかの症状がある時、多くはまず身近な診療所を訪れる。病院勤務の経験でいえば、呼吸器専門病院での患者発見よりも診療所からの紹介のほうがはるかに多いのである。また COPDが増加する趨勢のもと、NTM症は地域においても増加するものと予想される。本邦では多くの診療所においてレントゲン撮影が可能であり、呼吸器疾患の早期発見には優れた環境を国民に提供している。委託検査施設でも分子生物学的検査が広く採用されており、結核か否かの診断はより早期に可能になってきている。長引く咳を訴える患者に遭遇した場合、胸部レントゲン写真を積極的に撮影し、異常が認められれば、抗酸菌症を疑い、塗抹検査、核酸増幅法と培養検査を行うことが必要である。このことが結核病院に移送した場合でも、菌種同定までの時間を短縮し早期鑑別に寄与することとなる。なお塗抹陰性例での核酸増幅法の成績は塗抹陽性例に比較して不良であることを知らないと思わぬ誤診を引き起こすことになり、注意が必要である。すなわち核酸増幅法が陰性でも抗酸菌症の可能性は捨てきれない。

4. 結核予防法の動向

2005年3月に出された厚生労働省結核感染症課課長通達によれば、NTM症と診断された患者にあっては、たとえ入所命令で入院しても入院時まで遡って命令を取り消すとされている。個人経営者などは仕事を休止して入所したのにこれでは、経済的にも不利益をこうむることとなる。このためにも早期の鑑別診断が必要である。NTM症と判明したなら、症状軽微な例においては仕事をしながら、診療所での通院治療が可能となるからである。

5. 入院が必要な NTM 症例

限定的であり、手術例、合併症の治療(血痰、咯血、肺炎、HIV感染など)、副作用対策、服薬困難例が中心となる。すなわち、基本的にはNTM症では外来が治療の場となる。

6. 診療所医師への NTM 症取り組みへのアンケート

今後治療管理の主体となると期待される診療所医師の現時点でのNTM症への考えにつき、アンケートを行った。対象は筆者が所属する医師会を構成する内科医業を主とする医師とした。回答率は約30%であった。図1は過去数年間の抗酸菌症疑い例の経験の有無とその中で現実にNTM症患者の経験を尋ねたものである。84%で疑い例を経験していたが、経験有りとした中で、実際に

NTM例であったものが57%あり、決して稀な疾患ではないことを示唆している。次に図2では早期診断に欠かせない核酸増幅法の依頼とMGIT法の導入について尋ねたものである。核酸増幅法については半数の51%で既に標準検査の中に採用されていた。しかしまだルーチンにしていない医療機関が34%あり、今後さらなる普及が待たれる。液体培地であるMGITの導入では68%で導入されておらず、今後本検査への理解の広がり待たれるところである。しかし委託検査施設にあっては、MGIT法は検査コストが合わず、医師に対し積極的な周知への努力を怠っている可能性もあり、普及には検査コストの方面からの対策が必要と思われる。なおMGIT法で依頼すれば受付は行っている。図3左は現在のNTM症への実際の対応であり、右の図は今後の対応を尋ねたものである。現在は結核医療機関に紹介することを原則にしているものが82%あるが、しかし今後については、34%で自ら診察、管理を行いたいとしており、診療所の医師の中では本症診療に前向きな態度がうかがえる結果であった。

7. 診療所の利点 / 短所

なんとといっても患者の自宅から近いことがあげられ

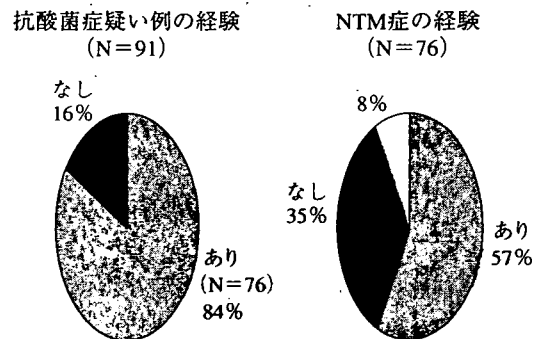


図1 診療所医師アンケート 1
—過去数年間に抗酸菌症疑い例の経験は?—

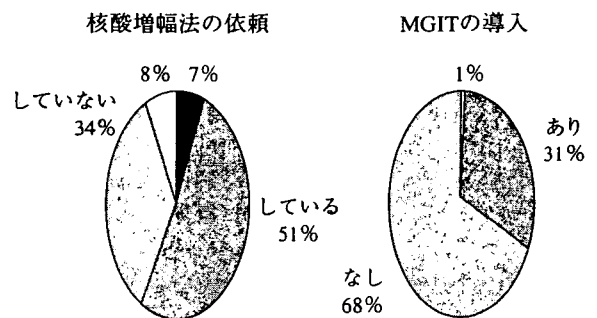


図2 診療所医師アンケート 2

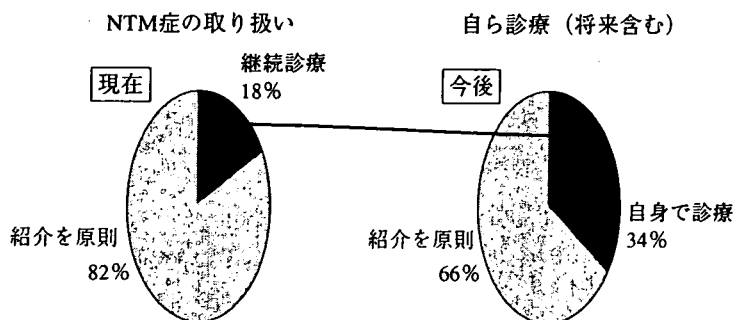


図3 診療所医師アンケート3

る。毎日でも主治医と連絡できることは患者の安心を保障することができる。SMなど注射も困難なく遂行でき、治療へのコンプライアンスを良好とすることができる。しかし他科との連携のためには複数の診療所への通院が強いられること、気管支鏡ができないこと、排痰など理学療法ができないことなど不利な点もある。筆者は専門外来を行っている他病院において自患者の気管支鏡を行っているが例外的であり、病院との連携が必要となる。

8. 初診から診断まで

抗酸菌症といっても空洞例などで結核かNTM症か、画像のみでは鑑別困難な症例が存在する。委託検査施設でも喀痰塗抹検査は24時間以内に報告可能になっているが、核酸増幅法の結果を翌日までに要求することは困難であり、この間自宅待機はできない。この場合は結核施設での鑑別を待つ以外ない。中葉舌区主体に陰影がある症例では、NTM症が多数を占めるため、待機してもよいが結核の可能性に留意しなくてはならない。検体は早朝痰ないし胃液検査の検体に限る。昼間の喀痰で塗抹陰性でも安心してはならない。

9. 診療所での採痰

本来第一線施設は常に結核を含めた抗酸菌症患者の来院を想定し、対策が必要であるが、狭い診療所内で採痰

スペースすら確保することは容易ではない。筆者は開院時に狭いながらもHEPAフィルター入りの濾過装置を採痰室に設置した。安心して連続的に採痰できるし、結核のみならず感染症患者の隔離室として利用可能である。濾過装置が設置できない多くの診療所では、採痰は建物の外か換気扇の下で採取することとなる。NTM症と決すれば、院内採痰でよい。

最後に

アンケートの結果ではNTM症診療に前向きな診療所医師が増加しているように思われる。この背景には早期鑑別診断を可能とした医療の進歩とNTM症がヒトを介しての感染が否定されており、隔離不要であることへの理解がある。患者にとっては長期間通院を強いられる疾患であり、診療の場は家庭に近い診療所が好ましい。しかし診療所での診療には限界があり、入院適応患者の管理、気管支鏡検査、排痰訓練など理学療法も含む病診連携こそ重要である。本症にあっても病院と診療所が患者の利益を第一として診療の分担を担うべきである。開発された抗酸菌診断学や治療の進歩が、速やかに第一線を受け持つ診療所医師に伝えられなければならない。また検査を受け持つ委託検査施設に対しても、検査導入が容易になるよう医療経済上でも配慮が必要である。

5. 非結核性抗酸菌症に対する外科的治療

埼玉医科大学総合医療センター呼吸器外科 菊池 功次, 柴 修吾, 福田 祐樹,
儀賀 理暁, 山畑 健, 中山 光男

非結核性抗酸菌症は抗結核薬が無効な症例が多く、長い経過の中で徐々に肺組織が荒廃、進行する予後不良の疾患である。われわれはCAMを併用した抗結核薬による治療に抵抗性で、排菌の持続する症例に対しては、病

巣が限局しているうちに切除することが肝要であると考えて、積極的に外科的治療を行ってきた。

本稿では埼玉医科大学総合医療センターで経験した非結核性抗酸菌症に対する外科的治療の適応と成績について

て報告する。

対象とした症例は1997年4月から2005年3月までの8年間に当院で外科的治療を行った非結核性抗酸菌症9例である。性別は男性5例、女性4例で、年齢は38歳から68歳で、平均年齢は51歳である。非結核性抗酸菌の菌種は、MAC (*Mycobacterium avium complex*) が8例、*M. kansasii* が1例であった。MACの8例中1例は抗結核薬が奏効した後に症状の悪化とCT上の陰影の悪化により手術を行ったところ、浄化空洞にアスペルギローマが感染していた症例であった。患側は右側8例、左側1例である。

症状としては血痰が5例、咳嗽が2例、症状なしが2例で、血痰を訴える症例が最も多く見られた。

術前投薬歴はほとんどの症例でRFP, EB, CAMを併用していたが、1例は*M. kansasii*の症例で、もう1例は8年前の古い症例でCAMの併用を行っていない。その他の7例は原則として化学療法を最低でも10カ月程度行って手術適応を判断していたが1例のみ喀痰でクラスVが2度検出されたため肺癌の疑いで早い時期(4カ月)に手術を行っている。

手術適応理由は肺癌を疑って手術を施行した症例が1例、内科的治療に抵抗性の症例が8例で、このうち5例が排菌が持続した症例で、2例が陰影が残存して軽快しないため手術適応とした。残りの1例は浄化空洞にアスペルギローマが感染した症例である。

手術術式は区域切除術1例、部分切除術3例、肺葉切除術5例であった。肺葉切除術が5例と半数以上を占めていた。原則として肺機能を温存する術式(なるべく切除範囲を縮小する術式)を選択しているが、主病巣の周辺に散布巣がある場合にはなるべく肺葉切除を選択している。全例、手術直後の再燃を防ぐ目的で術後の化学療法は6カ月以上行っているが、治療終了後の再燃は3例にみられた。

手術適応となった症例を提示する。

症例は38歳の男性で、*M. avium*が検出されていた。左自然気胸に対し当院で手術を行ったが、術後9カ月、経過の観察中に右の肺尖に淡い腫瘤状の陰影が出現した。CT(図1左)では空洞と思われる病巣の周辺に浸潤影がみられた。MACと診断して、INH, RFP, EBにCAMを併用して9カ月治療したが、最終的に空洞性の病巣(図1右)が残って、排菌が止まらないため、右上葉の部分切除を行った。切除標本では乾酪壊死を伴う病巣および空洞性の病変と癆痕の組織が見られた。術後は良好な経過をたどっていたが、2年3カ月で左肺尖に新しい陰影の出現を認め、再燃と診断、RFP, EB, CAMを投与し陰影の縮小を認めたため投薬を中止して経過観察中である。

次の症例は*M. kansasii*で手術を行った症例である。血痰を主訴として来院した53歳の男性で胸部CT(図2左)では右の肺尖のところに淡い浸潤影と空洞がみられた。抗結核薬を1年間行っても胸部CT上(図2右)空洞が残ってしまい、排菌も持続しているため、空洞を含む病巣を切除することにした。切除標本では右上葉に乾酪壊死を伴う空洞性の病変があり周囲に癆痕が見られた。この症例は術後7年9カ月、再燃の兆候なく順調に経過している。

術後再燃症例を表に示した。術後の投薬期間は5～

症例 38歳 男性 *M. avium complex*
INH, RFP, EB, CAM 9カ月

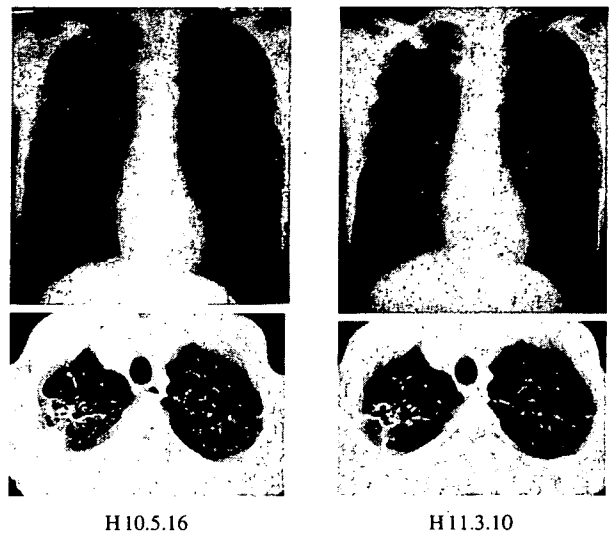


図1 治療前後の胸部 X-PおよびCTスキャン

症例 53歳 男性 *M. kansasii*
INH, RFP, EB 12カ月

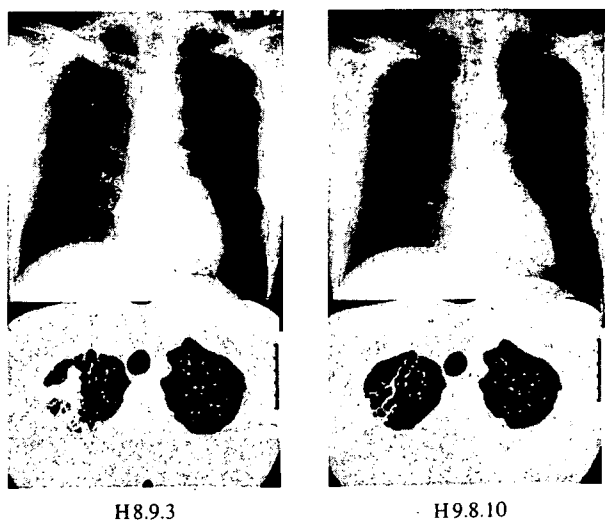


図2 治療前後の胸部 X-PおよびCTスキャン

表 術後再燃症例 (1997年4月～2005年3月)

	術式	術後投薬期間	術後再燃までの期間 (部位)
①43歳 女	左上切	5カ月間	8カ月後 (中葉, 左S ⁸)
②38歳 男	右上葉部切	7カ月間	27カ月後 (左右肺尖部)
③42歳 男	右S ⁶ 区切	19カ月間	24カ月後 (右S ¹⁰)

※再化療により全例排菌停止, 全例生存中

19カ月である。再燃までの期間は8カ月～27カ月間と2年経過して再燃している症例もあった。再燃後はCAMを加えた化学療法を行って、3例中2例で陰影も軽快している。

考 察

埼玉医科大学総合医療センター呼吸器外科で治療を行った非結核性抗酸菌症について検討を行った。

われわれが手術を行った非結核性抗酸菌症例9例中8例がMACであったが、1例のみ *M. kansasii* の手術を行った。*M. kansasii* の症例は1年間化学療法を行っても排菌が止まらないため手術適応とした。

M. kansasii に対しては通常抗結核薬が効果を示すことが多い¹⁾、手術適応となる症例は少ないと思われるが本例のように1年間の投薬を行っても排菌が止まらない症例では手術を行ったほうが良いと考えている²⁾。MACの8例中4例では内科的治療に抵抗性で排菌が止まらないため手術適応とした³⁾。2例は陰影が縮小する傾向がないため手術適応とした。1例は肺癌を疑って手術を行った。残りの1例は薬剤が奏効して浄化空洞になったが、そこにアスペルギローマが感染して症状と陰影の悪化が認められたため手術を行った。

術後病巣の再燃については9例中3例にみられた。これは相良ら⁴⁾が非結核性抗酸菌症55例のうち再燃が12例(21.8%)みられたとの報告と比較すると33%の再燃率でやや高かった。これは相良らの再燃率と比べてやや高かった。非結核性抗酸菌症の外科治療成績は、排菌の消失率、再燃の確率などを手術後10年以上の経過で評価しなければならない。ただ現在行われているように内科的治療と比較するのではなく、内科的治療で効果がない症例と比較しなければならないと思う。外科的治療を行った症例で再燃のなかったのは6例、再燃した症例のうち、1例は新たな病巣の出現、1例が微小結節の増

加・増大、1例が気管支拡張症に微小結節が出現したと考えられた。3例中2例でRFP, EB, CAMの投与で陰影も軽快し、薬剤の投与を中止して経過を追っているが、病巣の再悪化はみられていない。

非結核性抗酸菌症に対する外科的治療例では、術中、術後に手術に関連した合併症(術後膿胸, 気管支瘻など)の発生はなく、良好な経過であった。非結核性抗酸菌症に対してCAMを併用した抗結核剤による内科的治療を1年程度行っても依然として活動性の病巣があったり、排菌が持続している症例では、あまり長く内科的治療に固執せず外科的治療の併用を検討すべきであると思われる。

ただし、最近呼吸器疾患に対する外科的治療が悪性疾患つまり肺癌に対してばかりが行われるようになって、結核を中心とした炎症性疾患に対する外科的治療に習熟した呼吸器外科医が以前と比べて極端に減少している。炎症性疾患に対する外科的治療に不慣れな呼吸器外科医がこのような非結核性抗酸菌症に対して外科的治療を行うと術中術後合併症の増加が危惧される。これを防ぐためには、炎症性呼吸器疾患に対する外科的治療に習熟した呼吸器外科医の育成が重要と考えている。

文 献

- 1) 田尾義昭, 二宮 清, 宮崎正之, 他: 当院における *Mycobacterium kansasii* 症例の臨床的検討. 結核. 2002; 77: 23-27.
- 2) 倉島篤行: 非結核性抗酸菌症の診断と治療. 結核. 2002; 77: 815-821.
- 3) 豊田丈夫, 青柳昭雄, 斎藤 肇: *Mycobacterium avium* Complex 症の現況と将来—*M. avium* 症と *M. intracellulare* 症. 結核. 1993; 68: 23-27.
- 4) 相良勇三, 林 孝二, 倉島篤行, 他: 肺非定型抗酸菌症の手術成績. 結核. 2002; 77: 323.

指定発言：非結核性抗酸菌症に対する標準術式とは

財団法人結核予防会複十字病院呼吸器外科長 白石 裕治

I. はじめに

内科治療に抵抗性の肺非結核性抗酸菌症に対しては、治療効果をもてる目的で肺切除療法が適応となる^{1)~4)}。この場合病巣の拡がりによって肺部分切除術から肺全摘除術までの幅広い術式が選択される。末梢の小さな病巣であれば肺部分切除術の適応となりうる可能性があるが、当院ではそのような比較的軽度の肺非結核性抗酸菌症を見る機会が少なく、最低でも区域切除術を必要とするほど病巣が広がっている症例がほとんどである⁵⁾。また仮に小さな病巣であっても肺部分切除術で良いかどうかは結論が出ていない。これとは対極に病巣が肺全体に多発している場合や一側肺が荒蕪肺になっている場合には肺全摘除術の対象となる。ここまで病巣が進行した症例でも肺切除療法の適応となるかどうか議論の余地がある。そこで今回は当院で行った肺非結核性抗酸菌症に対する肺全摘除術の治療成績から肺非結核性抗酸菌症に対する標準術式とはいかなるものかを検討した。

II. 方法および対象

1983年から2002年までの20年間に53例の肺非結核性抗酸菌症症例に対して計55回の肺切除術を行った。そのうち肺全摘除術が施行された症例は11例であった。症例の内訳は男性3例、女性8例であり、年齢の中央値は57歳(43~69歳)であった。Body mass indexは15.5から22.2 kg/m²(中央値16.6 kg/m²)とやせ型が多かった。疾患の内訳は *Mycobacterium avium* complex (MAC) が10例、*M. abscessus* が1例であった。外科的切除の適応は内科治療の不成功が10例、緑膿菌の混合感染が1例であり、肺全摘除術の適応は多発空洞が6例(図1, 2)、荒蕪肺が5例であった。4例で対側肺に散布陰影が認められたが対側肺に軽度の病巣があったとしても、術側の病巣が主たる病巣である場合には手術適応とした。

III. 結果

術側は右が5例、左が6例であり、手術時間は142~477分(中央値360分)、術中出血量の中央値は555 ml(130~1245 ml)であった。気管支断端は広背筋弁で被覆した例が7例、肋間筋弁で被覆した例が2例であった。術死は認めなかった。術後合併症として気管支断端瘻が3例に発症し、いずれも右側であった。2例は広背筋弁使用例で術後2週と2.3カ月で発症し、1例は肋間筋弁



図1 多発空洞例の術前胸部 CT スキャン
右上葉は破壊され一部空洞化している。

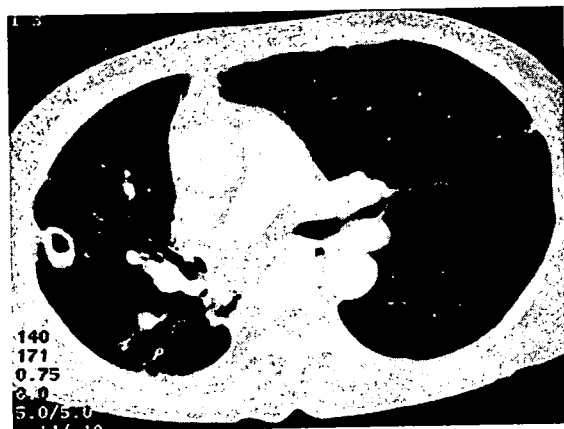


図2 多発空洞例の術前胸部 CT スキャン
右下葉にも空洞が見られる。

使用例で術後3カ月で発症した。いずれの症例も瘻孔は小さく膿胸も併発しておらず、気管支断端の再縫合を行い3例とも治癒した。気管支断端瘻を伴わない膿胸が1例に発症し、洗浄と搔爬により治癒した。全例術後に菌が陰性化した。遠隔死亡は2例に認められた。1例は呼吸不全により術後11カ月で死亡した。もう1例は術後4年で呼吸不全により死亡し、この症例は術後再発した唯一の症例である。

IV. 考察

内科治療に抵抗性の非結核性抗酸菌症症例では外科治療が必要となる場合がある^{1)~5)}。病巣が一肺葉に局限し

ていれば肺葉切除術の適応となるが、空洞が多発している場合や一側肺が荒蕪肺となっている場合には肺全摘除術の適応となる⁶⁾⁷⁾。肺葉切除に比べて肺全摘除が行われる場合は少なく、Corpeらの報告では124例のMAC症例中肺全摘除が行われたのは9例のみであった¹⁾。Pomerantzらの報告では38例の非結核性抗酸菌症症例に対して41回の肺切除が行われ、うち肺全摘除例は17例であった²⁾。Nelsonらは28例のMAC症例に対して肺切除を行い、うち8例が肺全摘除例であった³⁾。われわれの過去20年間の経験では53例の非結核性抗酸菌症症例に対して肺切除を行い、11例が肺全摘除例であった⁷⁾。

肺全摘除後の合併症として問題になるのは気管支断端瘻である。われわれの症例でも3例に発症し、いずれも右側であった。2例は広背筋弁使用、1例は肋間筋弁使用にもかかわらず発症した。いずれの症例も瘻孔は小さく膿胸も併発しておらず、気管支断端の再縫合を行い3例とも治癒した。筋弁で被覆することにより気管支断端瘻に付随する合併症のリスクは軽減できたといえる。

1例術後呼吸不全で死亡したが、この症例は術前の肺活量が1.73 L、一秒量が1.12 Lと肺機能の低下していた症例であった。術後気管支断端瘻を併発して再手術を行ったこともあり長期間にわたる人工呼吸管理が必要となり最終的にはARDSで死亡した。

肺全摘除術を必要とする症例はかなり病巣が進行している症例であり外科治療の限界に近いと考えられるが、全例術後に菌が陰性化しており肺全摘除術は排菌を停止させる点で有効な治療法であるといえる。

V. まとめ

肺非結核性抗酸菌症に対する右肺全摘除術は合併症のリスクが高く特に気管支断端瘻が依然として問題であ

る。筋弁による気管支断端被覆にもかかわらず気管支断端瘻が発生したが、筋弁で被覆することにより気管支断端瘻に付随する合併症のリスクは軽減できた。われわれの結果は肺全摘除術を必要とするほど進行した肺非結核性抗酸菌症の症例であっても十分な化学療法と肺全摘除術を行うことにより治癒可能な例が存在することを示している。肺切除療法の意味とは外科的に空洞や荒蕪肺といった菌が大量に存在する部分を切除することであり、この目的が達せられるのであれば肺全摘除術まで標準術式となる。

文 献

- 1) Corpe RF: Surgical management of pulmonary disease due to *Mycobacterium avium-intracellulare*. Rev Infect Dis. 1981; 3: 1064-1067.
- 2) Pomerantz M, Madsen L, Goble M, et al.: Surgical management of resistant mycobacterial tuberculosis and other mycobacterial pulmonary infections. Ann Thorac Surg. 1991; 52: 1108-1112.
- 3) Nelson KG, Griffith DE, Brown BA, et al.: Results of operation in *Mycobacterium avium-intracellulare* lung disease. Ann Thorac Surg. 1998; 66: 325-330.
- 4) Shiraishi Y, Fukushima K, Komatsu H, et al.: Early pulmonary resection for localized *Mycobacterium avium* complex disease. Ann Thorac Surg. 1998; 66: 183-186.
- 5) Shiraishi Y, Nakajima Y, Takasuna K, et al.: Surgery for *Mycobacterium avium* complex lung disease in the clarithromycin era. Eur J Cardiothorac Surg. 2002; 21: 314-318.
- 6) Conlan AA, Kopec SE: Indications for pneumonectomy. Pneumonectomy for benign disease. Chest Surg Clin N Am. 1999; 9: 311-26.
- 7) Shiraishi Y, Nakajima Y, Katsuragi N, et al.: Pneumonectomy for nontuberculous mycobacterial infections. Ann Thorac Surg. 2004; 78: 399-403.

The 80th Annual Meeting Symposium

TREATMENT OF NON-TUBERCULOUS PULMONARY MYCOBACTERIOSIS

Chairpersons: ¹Mitsunori SAKATANI and ²Yoshiki NAKAJIMA

Abstract The non-tuberculous mycobacteriosis (NTM) is not a unitary disease. It is a general term for the broncho-pulmonary diseases caused by any mycobacterium other than *M. tuberculosis*. We don't call the pulmonary "pseudomoniosis" for the diffuse bronchiectasis caused by *Pseudomonas aeruginosa*, though conditions of the disease looks like NTM. The name of NTM represents that the causative bacteria belong to the same species with *M. tuberculosis* which causes serious pulmonary infectious disease.

The pulmonary diseases caused by *M. kansasii* or *M. szulgai*

are usually treated by RFP, EB and INH, the same regimens with tuberculosis, which generally lead to sufficient results for patients. But for MAC diseases, the number of patients is top of NTM in Japan, recent treatment with new-macrolides and some anti-tuberculous drugs generally does not bring about the desired effect. The plenty clinical experiences for NTM in HIV positive patients have lead to such new regimens in the USA. For NTM caused by rare *Mycobacterium* detected very seldom, clinical experiences and knowledge are definitely insufficient.

1. Present state of therapy for pulmonary MAC disease (drug therapy): Yoshihiro KOBASHI (Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Okayama Prefecture)

Co-operative study of Research Committee of Mycobacterium in the Chugoku and Shikoku areas revealed that the combined therapy according to the guideline is clinically appropriate for pulmonary *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease.

2. Relapse and chemotherapy duration of pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection: Atsuyuki KURASHIMA (Division of Clinical Research, National Organization Tokyo National Hospital, Kiyose, Tokyo)

Reviewing the 71 relapses out of 1170 pulmonary MAC infection cases, he indicated that 11.3% relapsed during the chemotherapy continuation, 23.9% after the reduction of chemotherapy, 64.8% after the termination of chemotherapy. In the last group, there is no correlation to the relapse period after the end of treatment with the preceding chemotherapy duration. It is supposed that the main cause of these relapses are environmental re-infection.

3. Chemotherapy for pulmonary *M. kansasii* disease: Katsuhiro SUZUKI (Clinical Research Center, National Organization Kinki-chuo Chest Medical Center, Sakai, Osaka)

Analysis of 938 pulmonary mycobacteriosis in 2003 revealed that 244 (26%) patients suffered from NTM, in which 66 (27% of NTM) were *M. kansasii* disease. The 48 (73%) patients were male. From 2001 to 2004, in the 190 *M. kansasii* patients treated by anti-tuberculous drugs, H/R/E was prescribed for 84 cases (44%), other 41% of prescriptions included CAM and (or) LVFX. Almost all patients were converted into bacilli negative in about 30 days with any prescription.

4. Treatment and management for NTM patients in a private clinic: Seiji MIZUTANI (Mizutani Respiratory Clinic, Nerima ward, Tokyo)

Analysing clinical experiences, he emphasized that most NTM patients with some symptoms visits private clinics in the first place. In Japan, diagnosis of NTM with radiological and bacteriological examinations is not difficult, and most NTM patients can be controlled as the outpatients of the

clinics.

5. Surgical Treatment for non-tuberculous mycobacteriosis: Kouji KIKUCHI (Division of Chest Surgery, Medical Center, Saitama Medical School, Iruma county, Saitama Prefecture)

The 9 NTM cases surgically treated were analysed, 8 were MAC cases and 1 was *M. kansasii* case. The main reasons for surgical resection were, continuous hemoptysis, continuous productive cough, or exacerbation on chest X-ray features. The NTM bacilli were positive in 8 cases, another one was bacilli negative, though X-ray shadows increased. After the surgery, expectoration of bacilli converted to negative in 5 cases.

Special commentaries: Can pneumonectomy be an acceptable procedure for non-tuberculous mycobacterial infection?: Yuji SHIRAIISHI (Division of Chest Surgery, Fukujiji Hospital, Kiyose, Tokyo)

The 11 NTM patients were analysed, who underwent pneumonectomy. The median blood loss was 555 ml and there was no operative mortality. Bronchopleural fistula or empyema occurred in 4 patients. The bacilli negative conditions were achieved in all patients after surgery.

The NTM is not a legal epidemic disease and Japanese Tuberculosis Prevention Act doesn't cover this disease. The medical treatment insurance system doesn't contain the NTM in the list of applicable diseases in Japan. Though these some problems with increasing numbers of patients remain in clinical practice, chairpersons hope that this symposium will be a milestone for the generalized progress of treatment and management of NTM in Japan.

Key words: Pulmonary MAC disease, *M. kansasii* disease, New-macrolides, Antituberculous drugs, Surgical operation

¹National Hospital Organization Kinki-chuo Chest Medical Center, ²Fukujiji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA)

Correspondence to: Mitsunori Sakatani, President, National Hospital Organization Kinki-chuo Chest Medical Center, 1180, Nagasone-cho, Sakai-shi, Osaka 591-8555 Japan. (E-mail: sakatani@kch.hosp.go.jp)

DNA vaccine using hemagglutinating virus of Japan-liposome encapsulating combination encoding mycobacterial heat shock protein 65 and interleukin-12 confers protection against *Mycobacterium tuberculosis* by T cell activation

Shigeto Yoshida^{a,**}, Takao Tanaka^b, Yoko Kita^b, Sachiko Kuwayama^b, Noriko Kanamaru^b, Yumiko Muraki^b, Satomi Hashimoto^b, Yoshikazu Inoue^b, Mitsunori Sakatani^b, Eiji Kobayashi^c, Yasufumi Kaneda^d, Masaji Okada^{b,*}

^a Division of Medical Zoology, Department of Infection and Immunity, Jichi Medical School, Tochigi 329-0498, Japan

^b Clinical Research Center, National Hospital Organization Kinki-chuo Chest Medical Center, Osaka 591-8555, Japan

^c Division of Organ Replacement Research, Center for Molecular Medicine, Jichi Medical School, Tochigi 329-0498, Japan

^d Division of Gene Therapy Science, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka 565-0871, Japan

Received 11 January 2005; received in revised form 24 August 2005; accepted 25 August 2005

Available online 19 September 2005

Abstract

We investigated the immunogenicity and protective efficacy of DNA vaccine combinations expressing mycobacterial heat shock protein 65 (Hsp65) and interleukin-12 (IL-12) using gene gun bombardment and the hemagglutinating virus of Japan (HVJ)-liposome method. A mouse IL-12 expression vector (mIL-12 DNA) encoding single-chain IL-12 proteins comprised of p40 and p35 subunits were constructed. In a mouse model, a single gene gun vaccination with the combination of Hsp65 DNA and mIL-12 DNA provided a remarkably high degree of protection against challenge with virulent *Mycobacterium tuberculosis*; bacterial numbers were 100-fold lower in the lungs compared to BCG-vaccinated mice. To explore the clinical use of the DNA vaccines, we evaluated HVJ-liposome encapsulated Hsp65 DNA and mIL-12DNA (Hsp65 + mIL-12/HVJ). The HVJ-liposome method improved the protective efficacy of the Hsp65 DNA vaccine compared to gene gun vaccination. Hsp65 + mIL-12/HVJ induced CD8⁺ cytotoxic T lymphocyte activity against Hsp65 antigen. Most importantly, Hsp65 + mIL-12/HVJ vaccination resulted in a greater degree of protection than that evoked by BCG. This protective efficacy was associated with the emergence of IFN- γ -secreting T cells and activation of proliferative T cells and cytokines (IFN- γ and IL-2) production upon stimulation with Hsp65 and antigens from *M. tuberculosis*. These results suggest that Hsp65 + IL-12/HVJ could be a promising candidate for a new tuberculosis DNA vaccine, which is superior to BCG vaccine.

© 2005 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords: Tuberculosis; DNA vaccine; HVJ-liposome

1. Introduction

Tuberculosis is a major global threat to human health, with about 2 million people dying each year from *Mycobac-*

terium tuberculosis infections. The only tuberculosis vaccine currently available is an attenuated strain of *Mycobacterium bovis* BCG. BCG continues to be widely administered to children in developing countries, yet its efficacy remains controversial, particularly against the pulmonary form of the disease in adults. In recent years, the increasing frequency of drug-resistant *M. tuberculosis* isolates has further complicated the clinical management of this disease. Clearly, a more effective vaccine for the control of tuberculosis is urgently needed.

* Corresponding author. Tel.: +81 72 252 3021; fax: +81 72 251 1372.

** Corresponding author. Tel.: +81 285 58 7339; fax: +81 285 44 6489.

E-mail addresses: shigeto@jichi.ac.jp (S. Yoshida), okm@kch.hosp.go.jp (M. Okada).